Santé Canada Health Canada

Canada

Bulletin canadien des effets indésirables

Volume 17 • numéro 1 • janvier 2007

www.santecanada.gc.ca/bcei

Dans ce numéro

Lévofloxacine : dysglycémie et troubles hépatiques 1

Dompéridone : troubles de la fréquence et du rythme cardiaques 2

Présentation de cas : Extrait de thé vert et hépatotoxicité 3

Sommaire des avis 4

Portée

Ce bulletin trimestriel prévient les professionnels de la santé des signaux potentiels qu'a pu révéler l'étude des notifications présentées à Santé Canada. Il s'agit d'un moyen utile pour diffuser de l'information sur les effets indésirables soupçonnés chez l'humain de certains produits de santé, avant d'entreprendre des évaluations intégrées des risques et des avantages et de prendre des décisions réglementaires. L'évaluation continue des profils d'innocuité des produits de santé dépend de la qualité de vos déclarations.

Pour signaler des effets indésirables

Communiquer sans frais avec Santé Canada ou avec un bureau régional de surveillance des EI

Téléphone : 866 234-2345
Télécopieur : 866 678-6789

Le formulaire de déclaration en ligne est disponible à :

www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/form/index_f.html

Lévofloxacine : dysglycémie et troubles hépatiques

Commercialisée au Canada depuis 1997, la lévofloxacine est un antibactérien à large spectre de la famille des fluoroquinolones, indiquée pour le traitement de certaines infections bactériennes des voies respiratoires, de la peau et des voies urinaires chez l'adulte[1]. Des cas de dysglycémie[2-4] et de troubles hépatiques[5,6], associés à la lévofloxacine, ont été signalés dans la littérature médicale.

Du 1er janvier 1997 au 30 juin 2006, Santé Canada a reçu 22 déclarations canadiennes de dysglycémies soupçonnées d'être associées à la lévofloxacine. Les effets indésirables (EI) décrits de dysglycémies incluaient une déclaration de diabète sucré, 2 déclarations d'hyperglycémie seule, 16 d'hypoglycémie seule et 3 d'hyperglycémie et hypoglycémie combinées. La majorité des cas signalés de dysglycémie concernaient des patients atteints de diabète (15/22 [68 %]) et l'âge médian (pour tous les cas où l'âge a été déclaré) s'établissait à 71 ans (plage de 26 à 92 ans).

L'hypothèse proposée est que l'un des mécanismes à l'origine de l'apparition de l'hypoglycémie liée à la lévofloxacine impliquerait l'inhibition des canaux potassiques des cellules β du pancréas. Cette inhibition provoque la libération d'insuline qui pourrait causer en retour l'hypoglycémie[7]. La monographie du produit mentionne des perturbations de la glycémie[1].

En ce qui concerne les troubles hépatiques, du 1er janvier 1997 au 30 juin 2006, Santé Canada a reçu 44 déclarations canadiennes de troubles hépatiques et biliaires soupçonnés d'être associés à la lévofloxacine. Sur ces 44 cas, on comptait 5 cas d'insuffisance hépatique, 9 cas d'hépatite et un cas de syndrome hépato-rénal. Des 15 cas de troubles hépatiques, 5 ont été mortels. Les 29 autres déclarations portaient notamment sur des EI d'élévation des concentrations d'enzymes hépatiques, d'hépatite cholestatique et d'ictère. Le délai d'apparition médian des 44 EI était de 5 jours (plage de 1 à 39 jours), ce que l'on peut considérer comme un délai d'apparition court à moyen. L'âge médian (pour tous les cas où l'âge a été déclaré) s'établissait à 48,5 ans (plage de 19 à 84 ans). La monographie du produit mentionne les troubles hépatiques et biliaires[1].

Les mécanismes à l'origine de l'apparition de troubles hépatiques associés à la lévofloxacine ne sont pas bien définis. Même si les maladies du foie d'origine médicamenteuse peuvent ressembler à toutes les formes de maladies hépatobiliaires aiguës et chroniques, un médicament en particulier présente en général une signature clinique et pathologique et une période de latence caractéristiques lorsqu'il y a lésion du foie. La plupart des troubles hépatiques d'origine médicamenteuse ressemblent à l'hépatite aiguë, à la cholestase ou à une manifestation mixte[8]. Dans les 44 cas déclarés à Santé Canada où l'on a fourni suffisamment d'information, on a observé des cas de lésions hépatocellulaires, cholestatiques et mixtes. Les effets toxiques d'origine médicamenteuse sont une cause courante de lésions du foie. L'identification précoce d'un EI peut éviter l'apparition de dommages irréversibles au foie[8].

Santé Canada continuera de surveiller

les EI soupçonnés d'être associés à la lévofloxacine. Les professionnels de la santé sont encouragés à déclarer tout cas de dysglycémie ou de trouble hépatique chez les patients qui prennent de la lévofloxacine.

Melissa Hunt, BScH, MSc, Santé Canada

Références

1. *Levaquin (lévofloxacine)* [monographie du produit]. Toronto : Janssen-Ortho Inc. ; 2006.
2. Park-Wyllie LY, Juurlink DN, Kopp A, et al. Outpatient gatifloxacin therapy and dysglycemia in older adults. *N Engl J Med* 2006;354(13):1352-61.
3. Friedrich LV, Dougherty R. Fatal hypoglycemia associated with levofloxacin. *Pharmacotherapy* 2004;24(12):1807-12.
4. Garon N, Cloutier I. Une hypoglycémie associée à la lévofloxacine (Levaquin). *Québec Pharmacie* 2001;48(1):71-4.
5. Papastavros T, Dobovich LR, Holbrook A, et al. Adverse events associated with pyrazinamide and levofloxacin in the treatment of latent multidrug-resistant tuberculosis. *CMAJ* 2002;167(2):131-6.
6. Schwalm JD, Lee CH. Acute hepatitis associated with oral levofloxacin therapy in a hemodialysis patient. *CMAJ* 2003;168(7):847-8.
7. Sarraya A, Yokokura M, Gonon T, et al. Effects of fluoroquinolones on insulin secretion and β-cell ATP-sensitive K^+ channels. *Eur J Pharmacol* 2004;497(1):111-7.
8. Kaplowitz N. Drug-induced liver injury. *Clin Infect Dis* 2004;38(Suppl 2):S44-8.

Dompéridone : troubles de la fréquence et du rythme cardiaques

La dompéridone est un antagoniste de la dopamine périphérique dont la structure s'apparente à celle des butyrophénones et qui a des propriétés antiémétiques et stimulantes de la motilité gastrique[1]. Au Canada, le Motilium (dompéridone) a été commercialisé en 1985, mais n'est plus disponible depuis 2002. Toutefois, beaucoup de marques génériques sont actuellement disponibles.

La dompéridone est indiquée pour le traitement des symptômes de troubles de la motilité des voies gastro-intestinales supérieures associés à une gastrite chronique ou subaiguë ou à une gastroparésie diabétique. Elle peut aussi servir à prévenir les symptômes gastro-intestinaux associés à l'utilisation d'antiparkinsoniens agonistes de la dopamine[1]. De plus, l'utilisation clinique non conforme à l'étiquette de médicaments antidopaminergiques, pour induire et maintenir une lactation adéquate chez les femmes qui allaitent, a été suggérée[2,3].

Du 1er janvier 1985 au 15 août 2006, Santé Canada a reçu 9 déclarations canadiennes de troubles de la fréquence et du rythme cardiaques soupçonnés d'être associés à l'utilisation de la dompéridone. Les déclarations portaient sur des patients dont l'âge variait de 2 mois à 74 ans (âge médian de 45 ans). Deux déclarations ont décrit un allongement de l'intervalle QT et 4 ont décrit des torsades de pointe; 4 de ces 6 déclarations ont indiqué des intervalles QT corrigés (QTc). Les 3 autres déclarations portaient sur des effets indésirables (EI) comme l'arythmie, la fibrillation auriculaire, la tachycardie ventriculaire, la bradycardie et les palpitations. Dans 8 des cas, la dompéridone a été utilisée pour traiter des troubles de la motilité gastro-intestinale et la gastroparésie diabétique. L'indication n'a pas été signalée dans un cas. Au moment des déclarations, 5 patients s'étaient rétablis et l'issue de 4 cas était inconnue. La plupart des déclarations ont révélé l'utilisation de multiples médicaments concomitants et des antécédents médicaux complexes. Le lien de cause à effet est par conséquent difficile à établir dans ces cas.

L'arythmie est indiquée dans la monographie du Motilium, mais l'allongement de l'intervalle QT et les torsades de pointes ne le sont pas[1].

L'allongement de l'intervalle QTc et des torsades de pointe induits par la dompéridone ont été signalés dans la littérature médicale[4,5]. Le sexe féminin, l'âge avancé, la bradycardie, la cardiopathie et les déséquilibres électrolytiques sont au nombre des facteurs non pharmacologiques pouvant être associés à un allongement de l'intervalle QT[6].

Le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) est la principale voie métabolique pour la dompéridone. Les études sur les interactions ont démontré que le kétoconazole inhibe considérablement le CYP3A4, ce qui entraîne l'augmentation de la concentration plasmatique de la dompéridone et un léger allongement de l'intervalle QT[7]. Les antibiotiques macrolides, les inhibiteurs de la protéase du VIH, les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et le jus de pamplemousse sont d'autres exemples d'inhibiteurs du CYP3A4[1,8,9]. L'utilisation combinée de multiples médicaments qui allongent l'intervalle QTc peut aussi accroître le risque de torsades de pointe[9].

Une attention particulière devrait être portée à toute interaction médicamenteuse et facteur de risque clinique qui pourrait allonger excessivement l'intervalle QT. Santé Canada continue de surveiller les EI soupçonnés d'être associés à l'utilisation de la dompéridone, et travaille avec les fabricants de dompéridone générique pour mettre à jour les monographies de leurs produits.

Ilhemme Djelouah, BScPhm, DIS, AFSA, Biologie médicale (Université de Paris V); Christianne Scott, BPharm, MBA, Santé Canada

Références

1. *Motilium (comprimés de maléate de dompéridone)* [monographie du produit]. Toronto : Janssen-Ortho Inc. ; 2001.
2. Petraglia F, De Leo V, Sardelli S, et al. Domperidone in defective and insufficient lactation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1985;19(5):281-7.
3. Da Silva OP, Knoppert DC. Domperidone for lactating women. *CMAJ* 2004;171(7):725-6.
4. Straus SM, Sturkenboom MC, Bleumink GS, et al. Non-cardiac QTc-prolonging drugs and the risk of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2005;26(19):2007-12.
5. Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 2004;350(10):1013-22.
6. Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC). Medicines and QT prolongation. *Aust Adv Drug Reactions Bull* 2005;24(6):22.
7. Motilium (dompéridone). Dans : *Le Dictionnaire Vidal*. 82e éd. Paris : Vidal; 2006.
8. Medicines Control Council. Interaction between ketoconazole and domperidone and the risk of QT prolongation — important safety information. *S Afr Med J* 2006;96(7):596.
9. Pham CP, de Feiter PW, van der Kuy PH, et al. Long QTc interval and torsade de pointes caused by fluconazole. *Ann Pharmacother* 2006;40(7-8):1456-61.

On ne peut que soupçonner la plupart des effets indésirables (EI) des produits de santé à l'égard desquels on ne peut établir de lien prouvé de cause à effet. Les notifications spontanées d'EI ne peuvent servir pour déterminer l'incidence des EI, étant donné que les EI ne sont pas suffisamment signalés et l'étendue d'exposition des patients est inconnue.

Comment déclarer un effet indésirable?

Il y a de multiples façons de déclarer un effet indésirable (EI) à Santé Canada. Pour déclarer un EI, consulter www.santecanada.gc.ca/medeffet

- remplir et soumettre votre déclaration **en ligne** ou
- télécharger et imprimer une copie papier du formulaire de déclaration* et l'envoyer :
  - par **télécopieur sans frais** : 866 678-6789
    (les télécopies sont dirigées automatiquement vers le bureau régional de surveillance des EI approprié)
  - par **la poste** : à l'un des bureaux régionaux de surveillance des EI
    (on trouvera les adresses au verso du formulaire de déclaration d'EI ou à www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/centres/index_f.html)

Vous pouvez aussi déclarer un EI en composant le **numéro sans frais** 866 234-2345
(les appels sont acheminés automatiquement au bureau régional de surveillance des EI approprié).

Fabricants, veuillez signaler les EI aux numéros du bureau national de surveillance des EI :

Programme canadien de
surveillance des effets indésirables
des médicaments (PCSEIM)
Direction des produits de santé
commercialisés
Santé Canada
Indice de l'adresse 0701C
Ottawa (ON) K1A 0K9
Tél. : 613 957-0337
Téléc. : 613 957-0335

En déclarant un EI présumé, vous contribuez à la collecte continue de données concernant l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés.

*Le formulaire de déclaration des effets indésirables est aussi disponible dans le *CPS* (*Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*).

Présentation de cas

Les cas canadiens récents sont choisis en fonction de leur gravité, de leur fréquence ou du caractère inattendu des effets. Les présentations de cas sont considérées comme des effets soupçonnés et visent à stimuler la notification d'effets indésirables semblables.

Extrait de thé vert (Green Lite) : lien soupçonné avec une hépatotoxicité

Une femme de 42 ans auparavant en bonne santé a été hospitalisée pour l'investigation d'inconfort à l'estomac et d'un ictère. Au moment de l'admission, les résultats des tests de fonction hépatique de la patiente étaient anormaux, son ratio international normalisé (RIN) était de 5 (normale de 1), ses concentrations d'ammoniaque étaient élevées et la tomodensitométrie a donné des résultats normaux. Les tests de dépistage de l'hépatite B et C ont donné des résultats négatifs. L'état de la patiente s'est détérioré: elle est devenue confuse, encéphalopathique et 9 jours après l'admission, elle était devenue comateuse. Quatorze jours après l'admission, les résultats de laboratoire anormaux suivants ont été déclarés: bilirubine directe, 234 µmol/L (normale de < 4); bilirubine totale, 423 µmol/L (normale de < 16); alanine aminotransférase, 432 UI (normale de 1–20); aspartate aminotransférase, 217 UI (normale de 10–42); RIN, 3,4. On a décrit une «hépatite toxique» comme résultat de la biopsie du foie. On a procédé à une transplantation de foie 17 jours après admission. Pendant environ 6 mois avant son admission, la patiente prenait 6 capsules de Green Lite Polyphenon par jour. Ce produit contient un extrait décaféiné de thé vert qui procure 100 mg de catéchines par capsule. Le produit a été utilisé comme agent amaigrissant et la vente n'est pas autorisée au Canada. Le déclarant a indiqué qu'un vaporisateur contre les puces, non identifié, a été utilisé à la maison de la patiente et le seul médicament concomitant était le Depo-Provera, 150 mg en injection aux 3 mois, au cours des quelques années précédentes.

Les extraits hydroalcooliques de thé vert ont été associés à l'hépatotoxicité chez l'humain[1].

Référence

1. Gloro R, Hourmand-Ollivier I, Mosquet B, et al. Fulminant hepatitis during self-medication with hydroalcoholic extract of green tea. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17(10):1135-7.

On ne peut que soupçonner la plupart des effets indésirables (EI) des produits de santé à l'égard desquels on ne peut établir de lien prouvé de cause à effet. Les notifications spontanées d'EI ne peuvent servir pour déterminer l'incidence des EI, étant donné que les EI ne sont pas suffisamment signalés et l'étendue d'exposition des patients est inconnue.

Sommaire des avis à l'intention des professionnels de la santé et des consommateurs affichés du 18 août jusqu'au 14 novembre 2006
(Les avis sont disponibles à l'adresse www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/index_f.html)

Date	Produit	Sujet
11 nov	Acetaminophène	Rappel aux États-Unis
10 nov	Rituxan	Occlusion intestinale et perforation gastro-intestinale — Hoffmann-La Roche Limitée
2 nov	Produits de santé naturels	Avis de ne pas utiliser 4 produits de santé naturels non homologués
2 nov	Produits de santé naturels	Avis de ne pas utiliser de produits non homologués pour améliorer la performance sexuelle
25 oct	Pompes à seringues	Risque de retard dans la détection d'une occlusion
25 oct	Neutragel	Avis de ne pas utiliser un certain lot de Neutragel
24 oct	Avastin	Encéphalopathie hypertensive et syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible — Hoffmann-La Roche Limitée
19 oct	Bandelettes de test Lifescan	Mise en garde au sujet de bandelettes de test glycémique Lifescan contrefaites
13 oct	CellCept	Rejet aigu chez les transplantés cardiaques — Hoffmann-La Roche Limitée
13 oct	Produits de santé intraveineux	Mise en garde de ne pas utiliser de produits de santé intraveineux non homologués
12 oct	Produits de santé naturels	Avis de ne pas utiliser 2 produits de santé naturels non homologués
3 oct et 29 sept	Ketek	Manifestations hépatiques, exacerbation de la myasthénie grave et syncope — Sanofi-aventis Canada Inc.
28 sept	Produits d'insuline	Mise à jour *Votre santé et vous*: Les produits d'insuline
27 sept	Xylocaine en gelée 2%	Avis de ne pas utiliser de Xylocaine en gelée à 2% dans une seringue de plastique uniservice préremplie du laboratoire AstraZeneca
21 sept	Gleevec	Diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et insuffisance cardiaque congestive — Novartis Pharma Canada inc.
21 sept	Médicaments pour le THADA	Effets psychiatriques indésirables rares
19 sept	Libidus	Mise en garde de ne pas utiliser Libidus
14 sept	Jambrulin	Avis de ne pas utiliser Jambrulin en raison de sa teneur en plomb
31 août	Chao Nongsu Qingzhi Jiaonang	Alerte concernant les produits de l'étranger
31 août	Conting Qianweisu Slimming Herbs	Alerte concernant les produits de l'étranger
30 août	Supplément alimentaire	Avis de ne pas utiliser Sleep Well de Salt Spring Herbals
28 août	Pompe SE Alaris	Renseignements importants en matière d'innocuité — Cardinal Health
24 août	Lipitor	Nouveau lot de Lipitor de contrefaçon au Royaume-uni
23 août	VG	Alerte concernant les produits de l'étranger
23 août	Meng Rong	Alerte concernant les produits de l'étranger
23 août	Yixinjiaonang	Alerte concernant les produits de l'étranger
23 août	Reduce Weight	Alerte concernant les produits de l'étranger
22 et 18 août	Rapamune	Taux élevé de rejet aigu lors de l'administration *de novo* chez des patients ayant subi une greffe rénale — Wyeth Pharmaceutiques
21 août	Peroxyde d'hydrogène	Mise en garde de ne pas boire de peroxyde d'hydrogène
18 août	Actée à grappes noires	Lien possible avec une atteinte hépatique
17 août	Matériels médicaux	Article *Votre santé et vous*: Achat de matériels médicaux sur Internet
18 juillet	Stylet d'intubation	Rappel du stylet d'intubation Satin-Slip de Mallinckrodt - 6 FR — Tyco Médical Canada

Inscrivez-vous à la liste ***MedEffet*** de Santé Canada pour recevoir gratuitement par courriel le Bulletin et les Avis au sujet des produits de santé. ***Rendez-vous*** à ***www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/subscribe-abonnement/index_f.html***

Bulletin et Avis par courriel

Pour recevoir gratuitement par courriel le Bulletin et les Avis sur les produits de santé, inscrivez-vous à la liste ***MedEffet***.
Rendez-vous à l'adresse ***www.santecanada.gc.ca/medeffet***

Bulletin canadien des effets indésirables

Direction des produits de santé commercialisés
Localisateur 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Téléphone 613 954-6522
Télécopieur 613 952-7738

Déclaration sans frais pour professionnels de la santé et consommateurs :
Téléphone 866 234-2345
Télécopieur 866 678-6789

Équipe de rédaction
Ann Sztuke-Fournier, BPharm (Rédactrice en chef)
Ilhemme Djelouah, BScPhm, DIS, AFSA, Biologie Médicale (Université de Paris V)
Gilbert Roy, BPharm
Michel Gagné, BScPht
Michel Trottier, BScPhm, RPEBC, RPh
Christianne Scott, BPharm, MBA

Remerciements
Comité consultatif d'experts sur la pharmacovigilance, bureaux régionaux de surveillance des EI et personnel de Santé Canada.

Des suggestions?
Vos commentaires sont importants pour nous. Dites-nous ce que vous pensez en communiquant avec nous à l'adresse mhpd_dpsc@hc-sc.gc.ca

Droit d'auteur
© Sa Majesté la Reine du Chef du Canada, 2007. Cette publication peut être reproduite sans autorisation à condition d'en indiquer la source en entier. Il est interdit de l'utiliser à des fins publicitaires. Santé Canada n'accepte pas la responsabilité de l'exactitude ou de l'authenticité des renseignements fournis dans les notifications.

ISSN 1499-9463, Cat no H42-4/1-17-1F

Also available in English

On ne peut que soupçonner la plupart des effets indésirables (EI) des produits de santé à l'égard desquels on ne peut établir de lien prouvé de cause à effet. Les notifications spontanées d'EI ne peuvent servir pour déterminer l'incidence des EI, étant donné que les EI ne sont pas suffisamment signalés et l'étendue d'exposition des patients est inconnue.